

2.5. Etanercept

2.5.1. Anwendungshinweise

Tabelle 25: Anwendungshinweise Etanercept

Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollte sich auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Erkrankungen oder Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Ausschluss Malignome (hauptsächlich der Haut) und prämaligener Läsionen
 - Untersuchung auf Lymphadenopathie
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 26**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Sichere Kontrazeption

Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- klinische Untersuchung sollte sich auf Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prämaligene Läsionen, Risikofaktoren für schwere Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.

- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
 - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 26**)
- Sichere Kontrazeption

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Etanercept sollte die Nachverfolgung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgen.
- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Absetzen der Therapie mit einem Biologikum siehe Kapitel "Kinderwunsch/Schwangerschaft".

2.5.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 26: Empfohlene Laborkontrollen Etanercept

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 12	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Serumkreatinin	x			
Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			
Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			

Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.

Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.

2.5.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Der Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Die Analyse der Ergebnisse zweier großer nordamerikanischer Studien, die 506 Patienten bis zu vier Jahren nachverfolgten, ergab keine Zunahme der Inzidenz von bösartigen Tumoren oder Infektionen bei den mit Etanercept behandelten Psoriasis-Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten⁶⁴ und/oder zu der Allgemeinbevölkerung, sowie ein geringes Risiko einer schweren Infektion von 0,9 pro 100 Patientenjahre⁶⁴. Bemerkenswert ist, dass kein Fall von einem Lymphom oder einer Tuberkulose gemeldet wurde und das größere kardiovaskuläre Ereignisse sehr selten waren.

TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung der MS und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht (siehe Kapitel 3.8 Neurologische Erkrankungen).

TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht und sind daher bei (NYHA-Klasse III oder IV) kontraindiziert. (siehe Kapitel 3.6 Herzkrankheit/Herzinsuffizienz)

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patienten mit Psoriasis sind unzureichend. Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs). Bei diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie³⁶.

Sonstige

Obwohl sich während der Anwendung von TNF-alpha-Antagonisten anti-nukleäre Antikörper (ANA) und, in geringerem Maße, Anti-Doppelstrang(ds)-DNA-Antikörper entwickeln können (zwischen 10 und 70 % für Etanercept bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) und 18 % bei Psoriasis-Patienten⁶⁵), sind diese häufig vom IgM-Isotyp und verschwinden nach der Beendigung der Therapie, während klinische Autoimmunmanifestationen, insbesondere ein medikamenteninduzierter Lupus, sehr selten bleiben.

TNF-alpha-induzierte paradoxe Psoriasis

TNF-alpha-Antagonisten werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei TNF-alpha-Antagonisten-induzierte kutane Nebenwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die

Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiforme Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wieder, da TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung von einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von TNF-alpha-Antagonisten ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einem Plaque-Typ und in 15 % einem Guttata-Typ.

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse, behandelt werden³⁷⁻³⁹.

Tabelle 27: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
Häufig	Infektionen
Gelegentlich	Tuberkulose, Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, Herzinsuffizienz
Selten	allergische Reaktionen, Nebenwirkungen des hämatologischen Systems, demyelinisierende Krankheiten
Sehr selten	Autoantikörper, medikamenteninduzierter Lupus, Malignome

2.5.4. Besondere Aspekte während der Behandlung

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Chirurgie

Es gibt nur wenig Daten zu Auswirkungen von Etanercept bei Patienten mit einer Psoriasis, die sich einer Operation unterziehen. Studien an Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) deuten auf einen geringen Anstieg bis hin zu einer Verringerung der postoperativen Wundinfektionen bei perioperativ fortgesetzter Behandlung mit Etanercept hin. Bei elektiven Operationen ist es zu erwägen, die Behandlung vor dem Eingriff um drei bis fünf Halbwertszeiten zu unterbrechen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einem anderen erhöhten Infektionsrisiko.

Infektionen

Entsprechende Überwachungs-Maßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie Fieber während einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten unterdrückt werden können.

2.5.5. Wichtige Kontraindikationen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Absolute Kontraindikationen

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV)

Relative Kontraindikationen

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Latente Tuberkulose
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen, für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf die PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe auch Kapitel: "Maligne Erkrankungen".
- Demyelinisierende Krankheit
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

2.5.6. Arzneimittelinteraktionen

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Es sind keine Wechselwirkungen von Etanercept mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Etanercept mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Kombination von Etanercept und Anakinra wurde mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen und Neutropenie in Verbindung gebracht und hat keinen erhöhten klinischen Nutzen gezeigt. Die gleichzeitige Verabreichung von Etanercept und Abatacept hat keinen erhöhten klinischen Nutzen ergeben. Im Gegenteil, es gab eine erhöhte Inzidenz von schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die gleichzeitige Anwendung von Etanercept und diesen Biologika wird wegen der Möglichkeit eines erhöhten Infektionsrisikos nicht empfohlen.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien mit Patienten, die an einer RA leiden, wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Eine venöse Verabreichung von 32 mg/m² war die höchste untersuchte

Dosis, gefolgt von subkutanen Injektionen von 16 mg/m^2 zweimal wöchentlich. Es ist kein Gegenmittel für Etanercept bekannt ⁶⁶.